



ЭФФЕКТИВНАЯ КИСЛОТОСУПРЕССИЯ – ОСНОВА ТЕРАПИИ ГЭРБ

д.м.н., профессор
Селиванова Галина Борисовна

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЭРБ

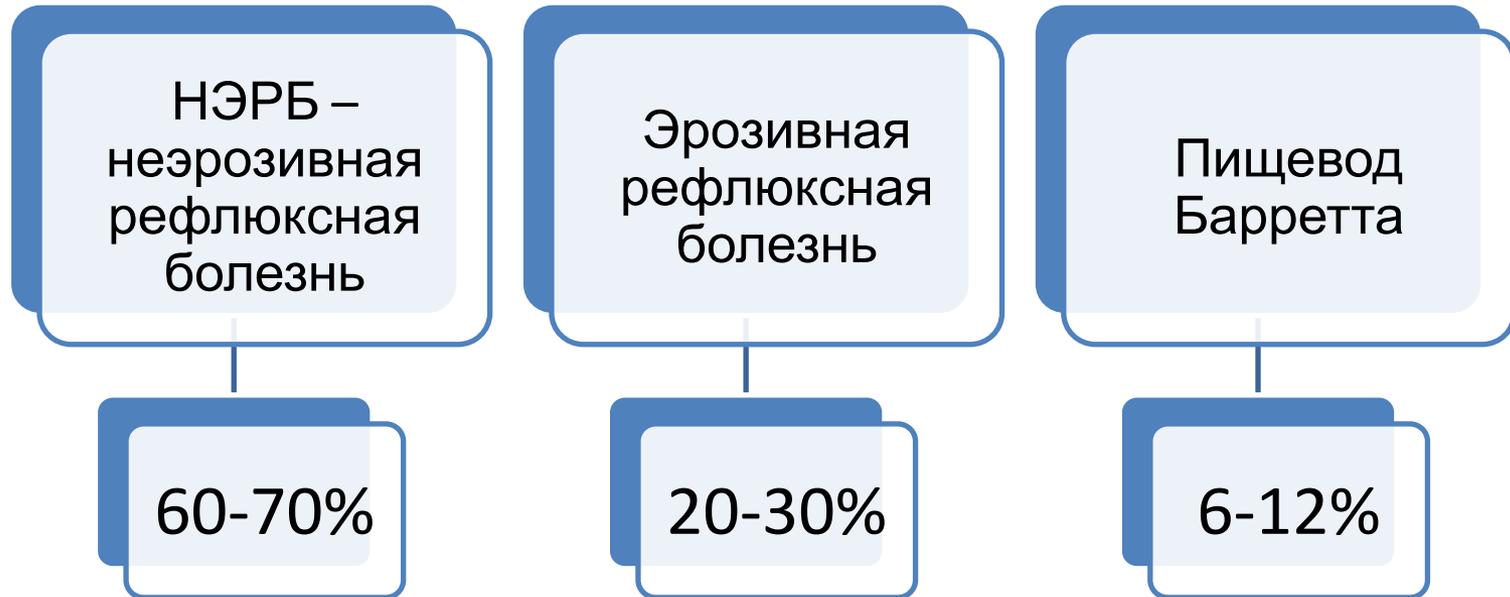
- По распространенности ГЭРБ выходит на лидирующие позиции в ряду гастроэнтерологических заболеваний.
- Изжога - ведущий симптом ГЭРБ - выявляется у 20-40% населения развитых стран.
- В России распространенность ГЭРБ составляет 18-46%



Определение

- **ГЭРБ** – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем функциональных нарушений и/или дистрофических изменений, язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных – цилиндроклеточной (железистой) метаплазии (пищевода Баррета).
- 

Структура ГЭРБ



ПАТОГЕНЕЗ ГЭРБ

- Ключевым фактором патогенеза ГЭРБ выступает патологически высокая частота и/или длительность эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод.
 - Эта дисфункция у большей части пациентов сопровождается существенным замедлением восстановления рН дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса.
 - Нарушение клиренса пищевода развивается вследствие ослабления перистальтики грудного отдела пищевода.
 - Значительное увеличение секреции соляной кислоты желудка (как, например, при синдроме Золлингера-Эллисона) существенно повышает риск возникновения ГЭРБ.
- 

Клиническая картина



Пищеводные проявления

- Типичные симптомы рефлюкса — изжога, отрыжка, срыгивание, болезненное и затрудненное прохождение пищи — являются мучительными для пациентов, значительно ухудшают качество их жизни, отрицательно сказываются на работоспособности.



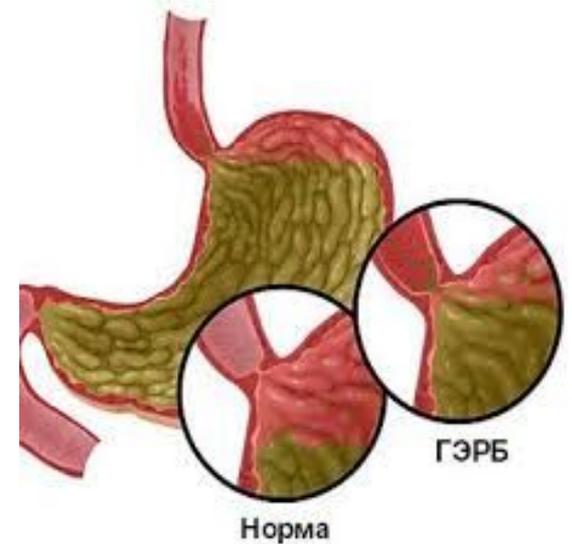
ИЗЖОГА

- Изжога - возникает вследствие длительного контакта кислого ($\text{pH} < 4$) желудочного содержимого со слизистой пищевода.
- Типично усиление изжоги при погрешностях в диете, приеме алкоголя, газированных напитков, физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении.
- Интенсивность и частота изжоги (как дневной, так и ночной) прямо зависит от показателей индекса массы тела.



ОТРЫЖКА

- Обнаруживается у 52% больных.
- Отрыжка, как правило, усиливается после еды, приема газированных напитков.
- усиливается при физическом напряжении и при положении, способствующем



ДИСФАГИЯ И ОДИНОФАГИЯ

- В основе возникновения лежит гипермоторная дискинезия пищевода, нарушающая его перистальтическую функцию,
- Боли в грудной клетке возникают вследствие гипермоторной дискинезии пищевода (вторичного эзофагоспазма).
- Пусковым моментом эзофагоспазма является продолжительный желудочно-пищеводный рефлюкс.
- Причиной одинофагии может быть эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки.
- Появление более стойкой дисфагии и одновременное уменьшение изжоги может свидетельствовать о формировании стриктуры пищевода.



БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

- Для ГПОД одним из характерных симптомов служит боль в эпигастрии, появляющаяся в проекции мечевидного отростка после еды и усиливающаяся при наклонах, подъеме тяжести, после чего возникает изжога.



Внепищеводные проявления заболевания

- бронхолегочный синдром;
- оториноларингологический синдром;
- стоматологический синдром;
- кардиальный синдром;
- анемический синдром;
- Неврологический синдром



БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- кашель,
- частые бронхиты,
- пневмонии,
- бронхиальная астма,
- легочный фиброз.
- Доказано увеличение риска заболеваемости бронхиальной астмой, а также тяжести ее течения у больных ГЭРБ.
- Гастроэзофагеальный рефлюкс выявляется у 30-90% больных бронхиальной астмой, располагая к ее более тяжелому течению.

ЛОР - проявления

- Першение в горле,
- осиплость или потеря голоса,
- грубый лающий кашель
- формирование язв,
- гранулемы голосовых связок,
- стенозирование отделов, расположенных дистальнее голосовой щели.
- ларингит (78% пациентов с хронической осиплостью имеют симптомы ГЭРБ).
- Причиной хронического ринита, рецидивирующих отитов, оталгии, может являться патологической ГЭР.

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Стоматологический синдром проявляется поражением зубов вследствие повреждения зубной эмали агрессивным желудочным содержимым.
- У больных ГЭРБ возможен кариес, развитие халитоза, дентальных эрозий.
- В редких случаях развивается афтозный стоматит.



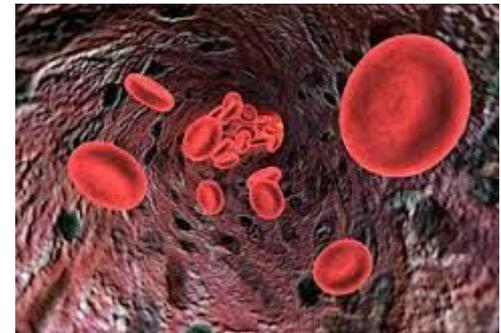
КАРДИАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЭРБ

- Боли за грудиной, по ходу пищевода могут создавать впечатление коронарных болей, так называемый симптом «non-cardiac chest pain».
- Эти боли обусловлены спазмом пищевода, купируются нитратами, но в отличие от стенокардии не связаны с физической нагрузкой, ходьбой.
- В результате эзофагокардиального рефлекса может возникать аритмия.



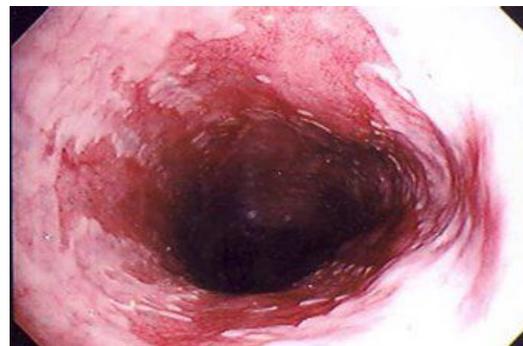
АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- Анемический синдром возникает вследствие хронического кровотечения из эрозий или язв пищевода.
- Чаще всего это гипохромная железодефицитная анемия.



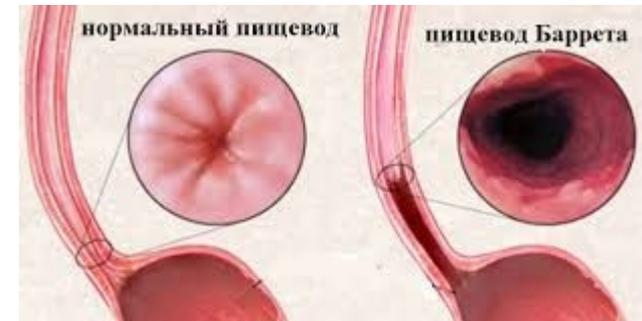
Пищевод Барретта

- Пищевод Барретта - развитие цилиндрического (железистого) метаплазмированного эпителия в слизистой оболочке пищевода, повышающее в последующем риск развития АКП.
- Примерно 95% случаев АКП диагностируется у больных с пищеводом Барретта.
- Основную роль в профилактике и ранней диагностике рака пищевода играет диагностика и эффективное лечение пищевода Барретта.



Эффективность ИПП при пищеводе Барретта

- После применения ИПП у больных пищеводом Барретта отмечается снижение уровня маркеров пролиферации, отсутствующее у тех пациентов, у которых сохраняется стойкий патологический кислотный рефлюкс ($\text{pH} < 4$).
- Длительное применение ИПП может приводить к частичной регрессии ограниченного участка цилиндрической метаплазии.



Лечение ГЭРБ

- необходимо снизить массу тела, если она избыточна, и прекратить курение.
- избегать употребления томатов в любом виде, кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, а также жиров, шоколада, кофе, чеснока, лука, перца.
- исключить употребление алкоголя, очень острой, горячей или холодной еды и газированных напитков.
- избегать переедания;
- прекратить прием пищи за два часа до сна.
- Необходимо соблюдать 3-4 разовое питание без перекусов.

Алгоритм лечения ГЭРБ

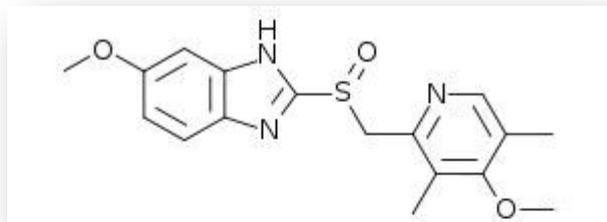
Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации

Диагноз	Указание на наличия эзоф. в анам	Вариант лечения	Вариант поддерживающей терапии	Диспанс наблюд
НЭРБ	—	ИПП 20-40 мг в день + прокинетик + антацид, сорбент 4 недели	—	По обращ-ти
ГЭРБ Эрозивный эзофагит 1 ст.	Нет	ИПП 20-40 мг в день + прокинетик + антацид, сорбент 4 недели	ИПП 20 мг	1 раз в год
	Есть	ИПП 20-40 мг в день + прокинетик + антацид, сорбент 4 недели	ИПП 20 мг в день + прокинетик + антацид, сорбент 8-16 нед	1 раз в год
ГЭРБ Эрозивный эзоф. 2-3 ст.	—	ИПП 20-40 мг в день + прокинетик + антацид, сорбент 8 недель	ИПП 20 мг в день + прокинетик + антацид, сорбент 24 недели	1 раз в год
ГЭРБ Эроз. эзоф. 2-3 ст. Язва пищев., пептич стрик, п-д Баррета	—	ИПП 20-40 мг в день + прокинетик + антацид, сорбент 8 недель	ИПП 20 мг в день + прокинетик + антацид, сорбент 24-52 недели	1 раз в год

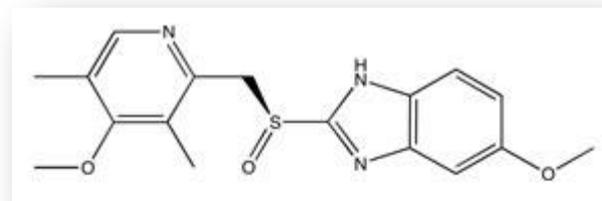
ВОПРОС

- Сколько поколений ингибиторов протонной помпы Вы знаете?
- Назовите основных представителей по МНН?

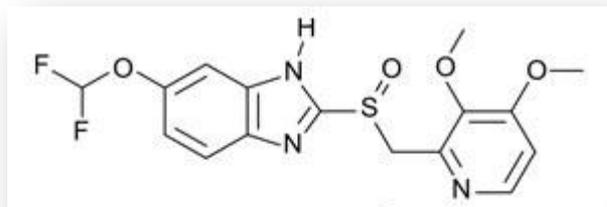
История ИПП



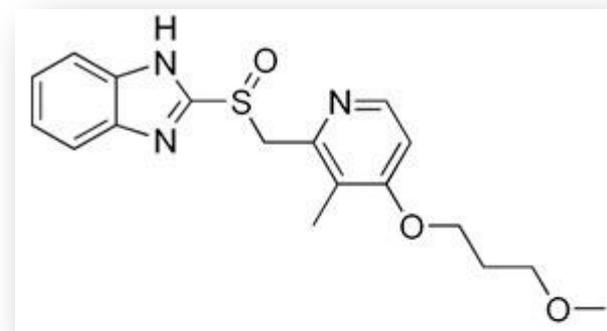
Омепразол



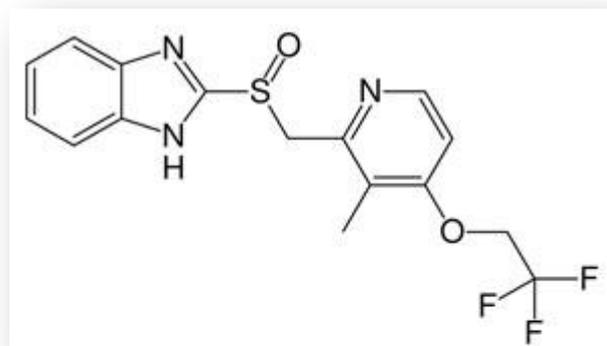
Эзомепразол



Пантопразол



Рабепразол



Лансопразол

Рабепразол

- наиболее быстро купирует изжогу при эрозивной и неэрозивной формах ГЭРБ по сравнению с другими ИПП,
- через 8 нед. лечения в дозе 20 мг наблюдается заживление эрозий у 87-100% больных,
- в дозе 10 мг в сутки предотвращается развитие рецидивов в течение года у 95% пациентов, в течение пяти лет - у 90%.

Надинская М.Ю. Рабепразол (париет) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004г.. № 1. 2–12.

ИПП и клопидогрель

- ИПП могут влиять на фармакокинетику клопидогреля¹
- Имеющиеся данные позволяют говорить о потенциально клинически значимом лекарственном взаимодействии между ИПП и клопидогрелем¹
- Эти данные более убедительны для омепразола и эзомепразола³, и согласно Европейским рекомендациям следует избегать сочетания данных ИПП с клопидогрелем
- Рабепразол в силу своего преимущественно неферментного метаболизма может отличаться более благоприятным профилем безопасности^{4,5}

Нарушения моторики

- 28% пациентов НЭРБ с подозрением на резистентность к ИПП имели первичные нарушения моторики пищевода (Kawamura O, Hosaka H, 2015).
- ИПП достоверно влияют на изжогу, как основной симптом ГЭРБ, но не влияют достоверно на регургитацию (Kahrilas PJ, Howden CW, 2011) которая проявляется отрыжкой и характеризует нарушения моторики.
- Комбинированная терапия ИПП с прокинетиком повышает удовлетворенность лечения ГЭРБ (Miyamoto M, Haruma K, 2008)



ПРОКИНЕТИКИ

- группа фармакологических препаратов, которые на разных уровнях и с помощью различных механизмов усиливают двигательную, прежде всего пропульсивную активность ЖКТ;

Эффекты прокинетиков:

- ↑ тонуса НПС;
- ↑ эвакуаторной функции желудка;
- ↑ антродуоденальной координации;
- ↑ перистальтики кишки;
- ↑ сократительной способности ЖП.

По механизму действия различаются следующие группы прокинетиков

1 группа. блокаторы допаминовых рецепторов

- неселективные (метоклопрамид);
- селективные 1-го поколения (домперидон);
- селективные 2-го поколения (итоприда гидрохлорид)

2 группа. агонисты 5-НТ4-рецепторов;

- тагесерод. Рассматривается как один из наиболее эффективных препаратов для лечения СРК с запорами.

3 группа . Антагонисты 5-НТ3 рецепторов

- ондансетрон, трописетрон, алосетрон. Данные препараты эффективны при лечении больных с СРК с доминирующей диареей.

2 и 3 гр. препаратов в России не применяются

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОКИНЕТИКОВ

ПОКАЗАТЕЛЬ	Метоклопрамид	Домперидон	ИТО-ПРИД	Тегасерод
Давление НПС	+	0	++	0
Перистальтика пищевода	?	0	+	0
Гастроэзофагеальный рефлюкс	+	0	+	0
Эвакуация жидкой пищи из желудка	+	+	++	+/-
Эвакуация твердой пищи из желудка	+	+	++	+/-
Сократимость антрального отдела желудка	+	+	++	+/-
Опорожнение желчного пузыря	0	?	+	0
Увеличение тонкокишечного транзита после еды	?	0	++	+
Увеличение тонкокишечного транзита натощак	+	?	?	+
Пропульсивная активность толстой кишки	+/-	0	+	++
Толстокишечный транзит	0	0	+	++

NB!!!

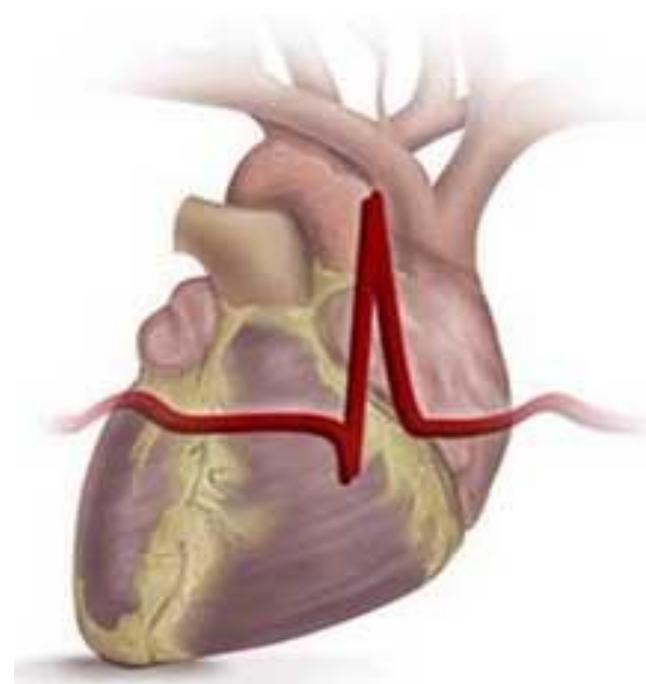
ДОМПЕРИДОН =

**РИСК ЖЕЛУДОЧКОВОЙ АРИТМИИ И
ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ !!!**

**ЕВРОПЕЙСКИМ МЕДИЦИНСКИМ
АГЕНСТВОМ
РЕКОМЕНДОВАНО:**

**ОГРАНИЧИТЬ ПРИМЕНЕНИЕ
ДОМПЕРИДОНА при:**

- УДЛИНЕНИИ ИНТЕРВАЛА QT
- ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ НАРУШЕНИЯХ
- ХСН
- ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 60 ЛЕТ



<http://pharmappractice.ru/57304>

NB!!!

МЕТОКЛОПРАМИД =

**РИСК ТЯЖЕЛЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ !!!**

**ЕВРОПЕЙСКИМ МЕДИЦИНСКИМ
АГЕНСТВОМ
РЕКОМЕНДОВАНО:**

ПРИМЕНЯТЬ МЕТОКЛОПРАМИД ТОЛЬКО:

- **ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ПАЦИЕНТАМ ПРИ
ТЯЖЕЛОЙ РВОТЕ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ**
- **НЕ БОЛЕЕ 5 ДНЕЙ**



**EUROPEAN
MEDICINES
AGENCY**



http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Metoclopramide_containing_medicines/human_referral_000349.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

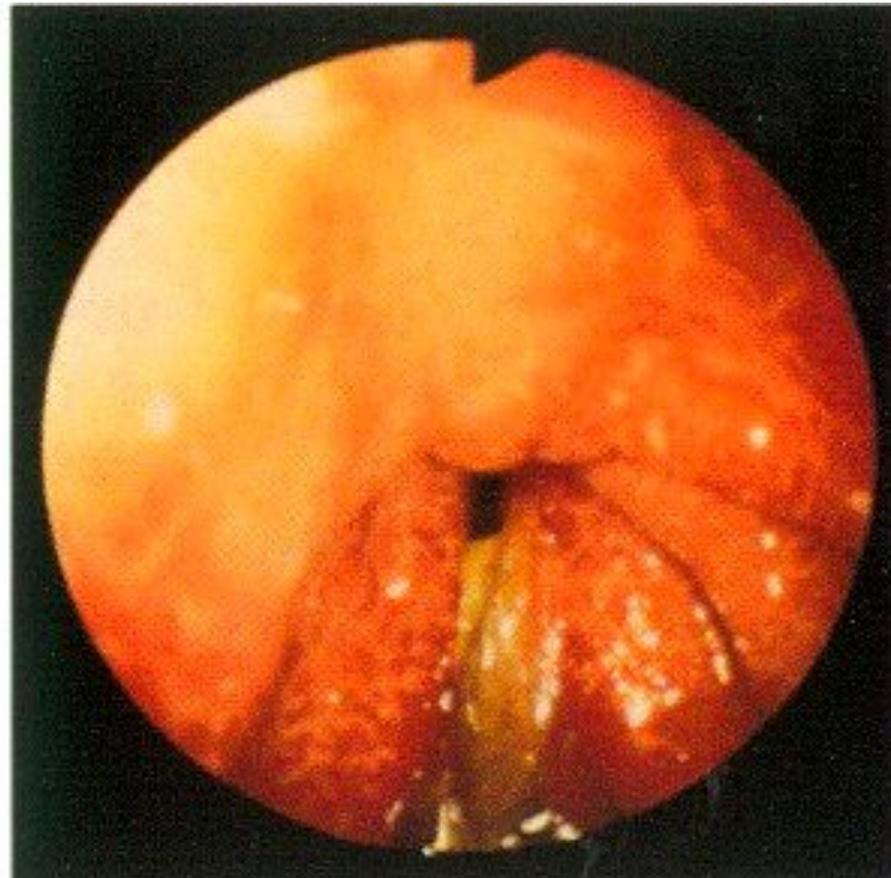
Итоприд

- таб., покр. оболочкой, 50 мг: 40 или 100 шт.
- **Фармакологическое действие:** Усиливает моторику ЖКТ. Обладает противорвотным эффектом за счет взаимодействия с D₂-рецепторами. Оказывает специфическое действие на верхние отделы ЖКТ, ускоряет транзит по желудку, улучшает его опорожнение.
- **Показания:** симптоматическое лечение функциональной неязвенной диспепсии (хронического гастрита): метеоризм, гастралгия, ощущение дискомфорта в эпигастральной области, анорексия, изжога, тошнота, рвота.
- **Режим дозирования:** внутрь, до еды, по 1 таб. 3 раза/сут. Суточная доза препарата составляет 3 таб. (150 мг).
- **Лекарственное взаимодействие**
- Ускоряет всасывание других лекарственных средств.
- Прокинетическое действие препарата не изменяется под воздействием средств, снижающих кислотность желудочного сока (циметидин, ранитидин, тепренон, цетраксат).

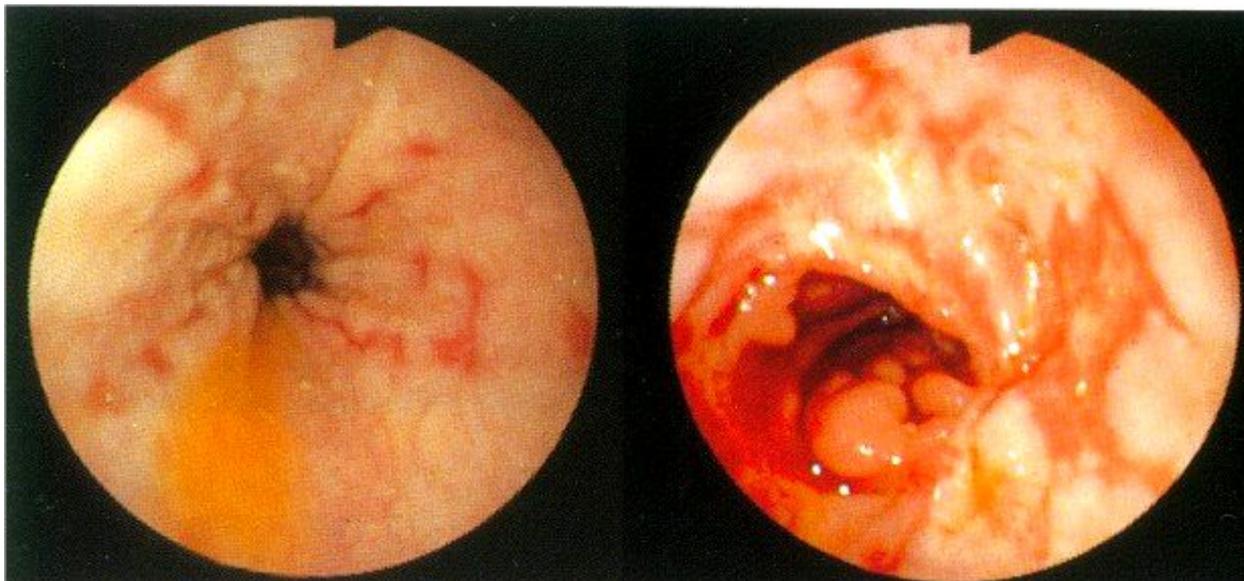
Рефлюкс гастрит и эзофагит

- **Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР);**
заброс дуоденального содержимого в желудок (щелочной рефлюкс гастрит)
- **Дуоденогастроэзофагальный рефлюкс (ДГЭР);** заброс дуоденального содержимого в желудок и далее в пищевод (щелочной рефлюкс гастрит и эзофагит)

Рефлюкс-гастрит



Желчный рефлюкс эзофагит



Механизм действия Удхк при ГЭРБ и рефлюкс-гастрите

- Наиболее часто рефлюкс идет кислым содержимым – тогда больному назначаются ИПП
- В ряде случаев рефлюкс идет желчью:
 - при резекции желудка
 - при дуоденальной гипертензии
- Токсичные гидрофобные ЖК «разъедают» слизистую пищевода и желудка
- Типичные симптомы:
 - **горечь во рту** и окрашивание слюны **в желтый цвет**
- В этом случае эффективен Урсосан
- УДХК заменяет токсичные ЖК и не разрушает клетки эпителия пищевода
- **По 1 капсуле на ночь (250 мг) 10-14 дней**

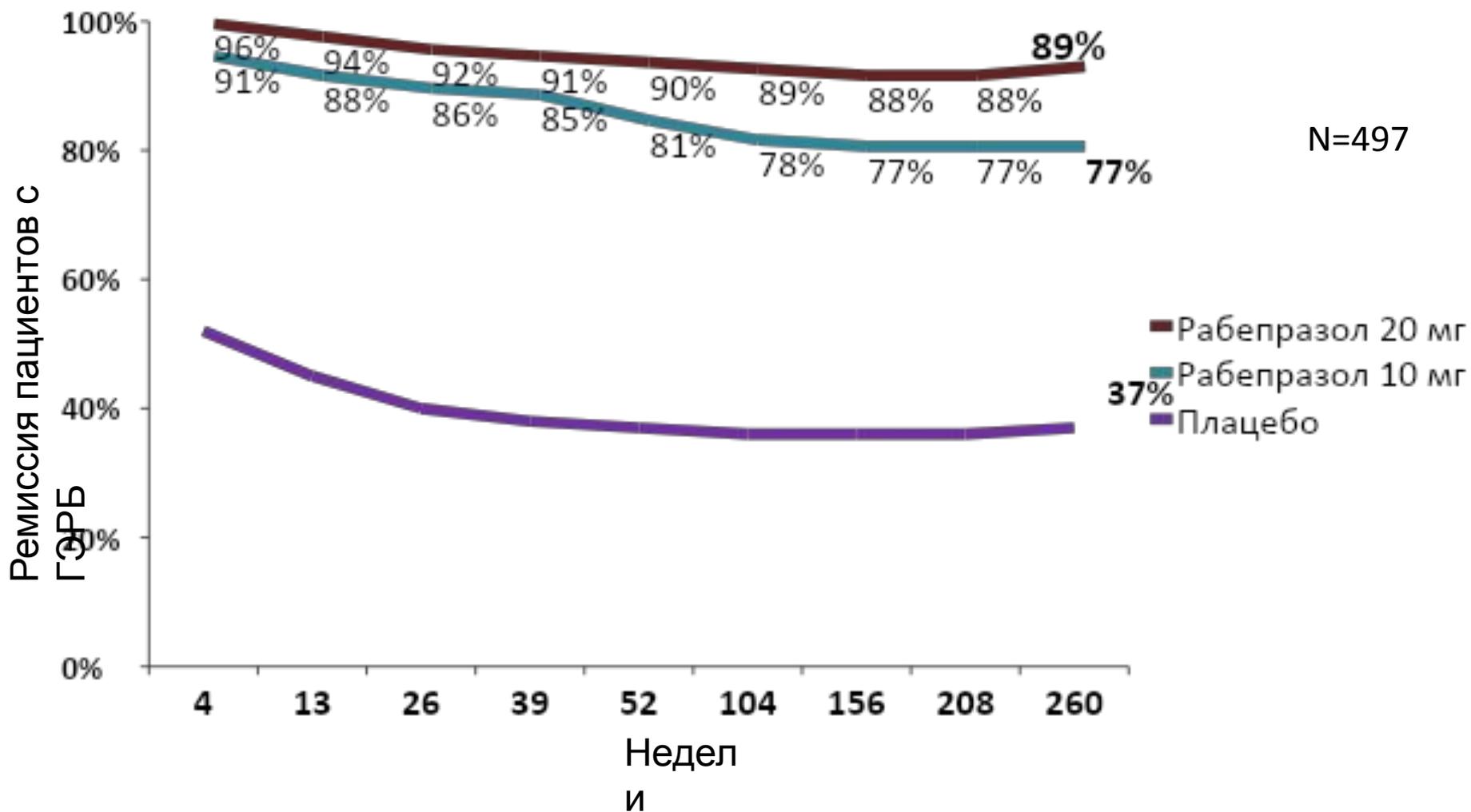
АНТАЦИДЫ, АЛЬГИНАТЫ, СОРБЕНТЫ

- Могут применяться как в качестве монотерапии изжоги, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, эффективно подавляя кислотный рефлюкс, спровоцированный рефлюксогенной пищей.
 - Жидкие и таблетированные формы препаратов эффективны в быстром устранении симптомов ГЭРБ.
 - Следует принимать часто (в зависимости от выраженности симптомов), обычно через 1,5-2 часа после еды и на ночь.
- 

Рабепразол безопасен при длительном приеме

- По истечении 5 лет применения рабепразола уровень гастрина сохранился в пределах нормальных значений
- При длительном применении (в течение 5 лет) не отмечено клинически значимых изменений общего или биохимического анализа крови независимо от возраста пациента
- По результатам биопсии на протяжении 5 лет непрерывного приема рабепразола не обнаружено аденоматозных, диспластических или неопластических изменений в ECL-клетках

Рабепразол эффективно предотвращает рецидивы даже при длительном приеме



ГЭРБ и *Helicobacter pylori*

- На фоне значительного и длительного подавления кислотопродукции происходит распространение *H. pylori*. из антрального отдела на тело желудка (транслокация *H.pylori*).
- При этом могут ускоряться процессы потери функций специализированных желез желудка, ведущие к развитию атрофического гастрита и, возможно, рака желудка.
- **Поэтому больным ГЭРБ, нуждающимся в длительной антисекреторной терапии необходимо провести диагностику *H. pylori*, при выявлении – провести эрадикацию.**



ГЭРБ и *Helicobacter pylori*

- Для диагностики *H. pylori* у больных, принимающих ИПП, необходима их отмена за 2 недели до проведения исследования (культурального, гистологического, быстрого уреазного теста, уреазного дыхательного теста или выявления антигена в кале).
- Если отмена ИПП невозможна, допустимо проведение серологического теста с IgG, но только у тех больных, у которых эрадикация *H. pylori* ранее не проводилась.

Эрадикация *H. pylori* у больных, длительно получающих ИПП, способствует уменьшению выраженности гастрита и предотвращает его прогрессирование в атрофический гастрит, уменьшая вероятность развития метапластических процессов и предупреждая развитие рака желудка

Перспективы повышения эффективности стандартной антихеликобактерной терапии.¹

- Перспективным в качестве способа элиминации *H. pylori* из организма человека является использование препарата на основе инактивированных клеток пробиотических бактерий **Lactobacillus reuteri DSMZ 17648 (Pylopass™)**

1. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: проблемы и перспективы Ю.П.Успенский, Н.В.Барышникова, Ю.А.Фоминых ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Основные цели использования пробиотической терапии при проведении эрадикации¹

- **Усиление антихеликобактерного эффекта эрадикационной терапии (адъювантная терапия)**
- Протективное действие по отношению к собственной симбионтной микрофлоре на фоне использования антибиотиков (терапия прикрытия);

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

